

UVB-SÄTEILYN VAIKUTUS IHON PRICK- TESTIREAKTIOON

Annika Lyytikäinen
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta
Joulukuu 2018

Tampereen yliopisto
Lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta
TAYS Allergiakeskus

LYYTIKÄINEN ANNIKA: UVB-SÄTEILYN VAIKUTUS IHON PRICK-TESTIREAKTIOON

Kirjallinen työ, 19 s.

Ohjaajat: LT, Dos, erikoislääkäri Maria Lönnrot & LT, erikoislääkäri Meri Lauha

Joulukuu 2018

Avainsanat: UV-säteily, prick-testi, immunosuppressio

TIIVISTELMÄ

Johdanto

UVB-säteilyllä on todettu olevan immunosuppressiivista vaikutusta ihossa ainakin paikallisesti. Prick-testeihin on yleisesti annettu ohjeena välttää voimakasta UV-säteilyä ennen testeihin tuloa. Tässä tutkimuksessa pyritään selvittämään, vaimentaako UVB-säteily prick-testireaktiota ja kuinka kauan vaikutus näkyy reaktiossa valotuksen jälkeen. Samalla tarkistetaan, onko PSHP:n potilasohjeistuksessa annettu viikon varoaika riittävä UV-altistuksen suhteen.

Aineisto ja menetelmät

Tutkimukseen osallistui 18 henkilöä. Tutkittaville tehtiin prick-testaus ennen valotusta varmistaen positiivinen testitulos. Tämän jälkeen tutkittavia valotettiin 80% MED punekynnyksen mukaisesti kapeakaistaisella UVB-säteilyllä kolmena päivänä peräkkäin oikeaan kyynärvarteeseen. Valotussarjan jälkeen tehtiin prick-testit sekä oikeaan että vasempaan kyynärvarteeseen ajankohdissa 1 vrk, 4 vrk, 7 vrk ja 11 vrk valotuksen jälkeen. Testaukseen käytettiin histamiiniliuosta, keittosuolaliuosta sekä allergeeniuutetta laimentamattomana sekä 1:10 ja 1:100 laimennoksina. Tulokset analysoitiin tilastollisesti käyttäen IBM SPSS Statistics-ohjelmaa.

Tulokset

Laimentamattomalla allergeeniliuoksella ei todettu merkittävää pienenemistä alkuperäiseen reaktion kokoon nähden kummassakaan kädessä. Käsien välillä kuitenkin oli merkittävä ero 1 vrk:n kohdalla: oikeassa kädessä saatiin keskimäärin 15 % pienempi reaktio ($p=0.040$) kuin vasemmassa kyynärvarressa. Laimennetuilla allergeeniliuoksilla tilastollisesti merkittäviä tuloksia ei saatu. Histamiiniliuoksella ei todettu merkittävää pienenemistä alkuperäiseen reaktion kokoon nähden kummassakaan kädessä, mutta käsien välillä todettiin merkittävä ero. Oikeassa kädessä saatiin keskimäärin 18 % pienempi reaktio kuin vasemmassa kädessä 7 vrk:n kohdalla ($p=0.036$).

Pohdinta

Tutkimuksessa saatiin viitteitä, että UVB-säteilyllä olisi paikallisesti vaikutusta prick-testireaktion pienentymiseen. Pieneneminen näkyi sekä allergeeni- että histamiiniliuoksella, joten UVB-säteily saattaa vaikuttaa vaimentavasti histamiinin kautta välittyvään paukamareaktioon. Löydös on kuitenkin ajan suhteen epäjohdonmukainen, joten mahdollisen immunosuppression kestoa on vaikea arvioida tämän löydöksen perusteella. Tämän tutkimuksen mukaan voimakkaan UV-säteilyn välttäminen viikon ajan ennen prick-testausta saattaa siis olla perusteltua.

Sisällys

1 JOHDANTO	4
1.1 MITÄ ULTRAVIOLETTISÄTEILY ON?	4
1.2 UV-SÄTEILYN VOIMAKKUUS	4
1.4 UV-SÄTEILYN VAIKUTUKSET IHOSSA	4
1.4.1 UV-säteilyn nopeasti ilmenevät vaikutukset ihossa.....	4
1.4.2 UV-säteilyn hitaasti ilmenevät vaikutukset ihossa	5
1.4.3 Immunosuppressio	5
1.5 VÄLITÖN IGE-VÄLITTEINEN YLIHERKKYYS	7
1.6 PRICK-TESTIT	8
1.7 AIKAISEMMAT TUTKIMUKSET UV-SÄTEILYN VAIKUTUKSESTA PRICK-TESTIREAKTIOON	9
1.8 TUTKIMUKSEN TAVOITTEET	9
2 AINEISTO JA MENETELMÄT	9
2.1 AINEISTO	9
2.2 MENETELMÄT.....	10
3 TULOKSET	11
3.1 LAIMENTAMATON LIUOS	13
3.2 LAIMENNETUT LIUOKSET	15
3.3 HISTAMIINILIUOS.....	16
4 POHDINTA.....	17
5 LÄHTEET.....	19

1 JOHDANTO

1.1 Mitä ultraviolettisäteily on?

Ultraviolettisäteily eli UV-säteily on osa auringosta tulevaa sähkömagneettista säteilyä. UV-säteily voidaan jakaa kolmeen osaan aallonpituuksien mukaan: UVA (aallonpituus 320-400 nm), UVB (aallonpituus 280-320 nm) ja UVC (aallonpituus 100-280 nm). Ilmakehä suodattaa UVC-säteet pois ja suuren osan myös muusta UV-säteilystä (1). Maan pinnalle pääsevästä säteilystä noin 95 % on UVA-säteilyä ja vain noin 5 % UVB-säteitä (2).

1.2 UV-säteilyn voimakkuus

UV-säteilyn voimakkuuteen vaikuttavat muun muassa auringon tangentiaalinen kulma, vuodenaika ja päivän aika, pilvet, leveysaste, maanpinnan korkeus, otsonikerros ja maanpinnan UV-säteilyn heijastus esimerkiksi lumelta tai vedenpinnasta (3). UV-säteilyn voimakkuutta kuvataan UV-indeksillä. Auringolta kannattaa suojautua, kun indeksi on yli kolme. Voimakas UV-säteily voi aiheuttaa ihon palamista ja siksi suojautumista suositellaan (2).

Suomessa UV-säteilyn voimakkuusindeksi nousee yli kolmen etelärannikolla keskimäärin toukokuusta elokuuhun. UV-indeksi on Suomessa suurimmillaan pilvettömänä päivänä keskikesällä, keskipäivän aikaan. Silloin indeksin suuruusluokka on 5-6 (3). Maantieteellisen leveysasteen kasvaessa UV-säteilyn voimakkuus laskee ja täten Suomen pohjoisosissa UV-indeksi on odotetusti pienempi. Esimerkiksi Sodankylässä UV-indeksi on kesällä korkeimmillaan 4-5 (4).

1.4 UV-säteilyn vaikutukset ihossa

1.4.1 UV-säteilyn nopeasti ilmenevät vaikutukset ihossa

Iho pyrkii suojautumaan toistuvan UV-säteilyn haitoilta kehittämällä ihon melanosyyteissä melaniini-pigmenttiä, joka näkyy ihon ruskettumisena. Lisäksi iho paksuuntuu UV-säteilyn vaikutuksesta, jotta se estäisi UV-säteilyn tunkeutumista ihoon (1,3). UV-säteily voi myös aiheuttaa

liiallisena annoksena ihon palamista. Ihon palamisherkkyyks riippuu ihotyyppistä. Suomalaisista vaaleaihoisista noin 5 % ei rusketu lainkaan (ihotyyppi I) ja 25 % ruskettuu huonosti (ihotyyppi II). Nämä I- ja II-ihotyyppit vastaavasti palavat herkästi (1,4). Kohtuullisella määrällä UV-säteilyä on myös positiivisia vaikutuksia. D-vitamiinia saadaan sekä ravinnosta että auringon UV-säteilystä ihon kautta. Ihossa muodostettua D-vitamiinia metaboloidaan vielä maksassa ja sen jälkeen munuaisissa (5).

1.4.2 UV-säteilyn hitaasti ilmenevät vaikutukset ihossa

UV-säteily vaikuttaa myös ihon sidekudoksen kollageeniin ja elastisiin säikeisiin rappeuttavasti (1). Tämän seurauksena iho menettää kimmoisuuttaan ja rypistyy (1,3). UV-säteily on tärkein yksittäinen tunnettu ihosyövän riskitekijä. Sekä UV-säteilyn kokonaiskertymä että palamiseen johtavat liialliset kerta-annokset lisäävät ihosyöpäriskiä. Valtaosa ihosyöivistä voidaan jakaa kolmeen päätyyppiin: okasolusyöpä, tyvisolusyöpä ja melanooma (6).

1.4.3 Immunosuppressio

UV-säteilyn aiheuttamasta immunosuppressiivisesta eli immuunivastetta heikentävästä vaikutuksesta alettiin saada tietoa jo 1970-luvulla Kripke ym. tehdyssä tutkimuksessa. Tutkimuksessa hiiriä säteilytettiin UV-säteilyllä ennen kuin niihin siirrettiin syöpäkasvainta. Todettiin, että UV-säteilytettyjen hiirien immuunipuolustuksen toiminta oli suppressoitunutta (7). Sitten UV-säteilyn aiheuttamasta immunosuppressiosta on tehty paljon tutkimusta.

Paikallinen UV-säteilyn aiheuttama immunosuppressio saa alkunsa, kun säteily absorboituu kromoforeihin, jotka ovat ihon pintakerroksen eli epidermisen rakenteita. Kolme tärkeintä kromoforia ovat DNA, urokaanihappo ja solukalvon rakenteet. Liialliselle UV-säteilylle altistuessaan ne muuttavat muotoaan ja täten toimintaansa. Vaurioituessaan UVB-säteilyn seurauksena DNA:sta syntyy erilaisia pyrimidiini-dimeerejä. Urokaanihappo muuttuu UV-säteilyn vaikutuksesta *trans*-muodostaan *cis*-muotoiseksi. Solukalvon rakenteisiin liiallinen UV-säteily aiheuttaa oksidatiivista stressiä (8,9).

Edellä mainitut rakenteelliset muutokset indusoivat tiettyjen välittäjäaineiden tuotantoa. Keratinosyytit alkavat muutosten johdosta tuottaa verihiutaleita aktivoivaa faktoria (PAF), joka saa aikaan muun muassa prostaglandiinien vapautumisen (8,9). Näiden seurauksena alkaa

interleukiinien (IL) 4 ja 10 tuotanto. IL-4 ja IL-10 toimivat immunosuppressiivisina sytokiineina (9). Kyseisten interleukiinien lisäksi vapautuu paljon muitakin interleukiineja ja muita välittäjäaineita, kuten TNF- α ja neuropeptidit (8,9).

Vapautuneiden välittäjäaineiden seurauksena useat solutyypit muuttavat toimintaansa. Langerhansin solut, syöttösolut, ihon dendriittisolut, sekä monosyytit ja makrofagit vaeltavat ihon kerroksista läheiseen imusolmukkeeseen, jossa ne aktivoivat säätelijä-T ja -B soluja sekä luonnollisia tappaja-T-soluja. Nämä tuottavat IL-10 ja IL-4 välittäjäaineita, joiden myötä immunosuppressiivinen vaikutus edelleen vahvistuu. Immuunipuolustuksen soluja aktivoivan IL-12:n tuotanto puolestaan vähenee ja vieraiden antigeenien esittely ja tunnistus paikallisesti ihossa heikentyy (8,9).

UV-säteilyn immunosuppressiivista vaikutusta tutkittaessa on löydetty myös immunosuppressiota vähentäviä mekanismeja. Schwarz T & Schwarz A kertoivat artikkelissaan IL-18 ja IL-23 merkityksestä immunosuppressiota vähentävinä välittäjäaineina. IL-18 näyttäisi estävän UV-säteilyn aiheuttamia apoptooseja ja korjaavan UV-säteilyn vaikutuksesta syntyviä DNA-vaurioita. IL-23:n on todettu myös korjaavan UV-säteilyn aiheuttamia DNA-vaurioita ja sen lisäksi sillä vaikuttaisi olevan inhiboivaa vaikutusta säätelijä-T-soluihin (10).

UV-säteilyn aiheuttaman systeemisen immunosuppression mekanismit ovat vielä paljon epäselviä. Ajatellaan, että systeeminen immunosuppressio on heijastumaa paikallisesta UV-säteilystä ja tällöin paikallisen UV-säteilyn annoksen tulisi olla suuri, jotta sen indusoima vaikutus ulottuisi myös systeemiseen immuunipuolustukseen. Suurilla UV-annoksilla on myös inflammatorista vaikutusta ja tämä saattaa myös olla osallisena systeemisen immunosuppression synnyssä (8).

Paikallisten ja systeemisten immunosuppressiivisten mekanismien lisäksi on tutkittu, milloin UV-säteilyn vaikutus on voimakkaimmillaan. Damian DL ym. tutkivat UV-säteilyn eri aallonpituuksien merkitystä immunosuppressioon. Todettiin, että UV-säteilyllä on kaksi huippua aallonpituuksissa, jolla ne vaikuttavat eniten immunosuppressiivisesti. Toinen huippu on UVB-säteilyn alueella, noin 300 nm:n kohdalla, ja toinen UVA-säteilyn alueella, noin 370 nm:n kohdalla. UVA-säteilyä on noin 90-kertainen määrä maanpinnan tasolla, joten mahdollisesti pitkäaaltoinen UVA-säteily on merkittävämpi tekijä UV-säteilyn aiheuttamassa immunosuppressiossa kuin UVB-säteily (11).

Eri ihotyyppien vaikutusta immunosuppressioon on myös tutkittu. Kelly DA ym. saivat tutkimuksessaan viitteitä, että helposti palavat ja vähäisesti ruskettuvat ihotyypit I/II, olisivat herkempiä UV-säteilyn aiheuttamalle immunosuppressiolle kuin ihotyypin III/IV omaavat henkilöt, jotka ruskettuvat helpommin ja palavat harvemmin (12).

UV-säteilyn immunosuppressiivisella vaikutuksella on sekä hyödyllisiä että haitallisia puolia ihmiselle. UV-säteilyn haitallisiin puoliin kuuluvat muun muassa valoherkkien ihotautien (mm. punahukka, dermatomyosiitti, monimuotoinen valoihottuma, ruusufinni) vaikeutuminen, huonontunut vaste tiettyihin infektioauteihin ja tärkeimpänä ihosyöpäriskin lisääntyminen. Hyödyllisiin puoliin kuuluvat muun muassa vähentynyt riski tulehduksellisiin ihosairauksiin (8,13). Tätä vaikutusta pystytään hyödyntämään myös näiden tulehduksellisten ihosairauksien hoidossa (mm. psoriaasi- ja ekseemaihottumat) (1). Suomessa käyttöön on vakiintunut kapeakaistainen UVB-hoito, jonka aallonpituus on noin 311 nm (aallonpituusalue 309-313 nm). Kapeakaistaisella UVB-hoidolla on pyritty maksimoimaan hoidon hyödyt ja toisaalta minimoimaan säteilyn aiheuttamat haitat (14). Teoriassa UV-säteilyn aikaansaama immunosuppressio saattaisi hillitä myös muita kuin ihon tulehduksellisia sairauksia. MS-taudin kohdalla tästä on saatu viitteitä (8,13).

1.5 Välitön IgE-välitteinen yliherkkyys

IgE-välitteinen yliherkkyysreaktio, eli allerginen reaktio, on yleisin haitallisen immuunireaktion muoto kehittyneissä maissa. Suuri osa allergiasta ilmenee lievänä, mutta vakavimmillaan välitön reaktio voi johtaa anafylaktiseen shokkiin (15).

Valtaosa immunoglobuliini E:stä (IgE) on kudoksissa kiinnittyneenä syöttösolujen pinnan reseptoreihin. IgE:n tuotanto on lisääntynyt allergiaa sairastavalla. Syöttösoluja, joissa IgE:tä on sitoutuneena, on paljon pienten verisuonten lähellä epiteelikudoksissa ja limakalvoilla (15).

Allerginen reaktio käynnistyy, kun allergeeni kohtaa syöttösolun ja tämän pinnalla olevat IgE-vasta-aineet ja tapahtuu keholle todellisuudessa vaarattoman, mutta virheellisesti vaaralliseksi tulkitun, allergeenin tunnistus. Allergeeni sitoutuu vasta-aineeseen, jonka seurauksena syöttösolu vapauttaa histamiinia, hepariinia, entsyymejä, TNF- α :a sekä eosinofiileille ja neutrofiileille

kemotaktisia aineita. Histamiinin vaikutuksesta verisuonten sileä lihas relaxoituu ja endoteelien läpäisevyys lisääntyy, jolloin paikallinen verenkierto lisääntyy ja paikalle pääsee enemmän plasman proteiineja. TNF- α puolestaan aktivoi endoteelisoluja, jotka ekspressoivat pinnallaan adheesiomolekyylejä. Paikalle pääsee tämän vuoksi tulehdussoluja ja lymfosyyttejä. Allergisen reaktion ilmenemismuoto riippuu reaktion anatomisesta sijainnista. Esimerkiksi keuhkoputkien limakalvoilla reaktio ilmenee astmaoireen aiheuttavana bronkospasmina ja ihossa reaktio ilmenee nokkosrokkona ja/tai angioödeemana (15).

1.6 Prick-testit

Prick-testeillä tutkitaan välitöntä IgE-yliherkkyyttä. Tutkimuksessa iholle tiputetaan pisara allergeeniliuosta, minkä jälkeen ihoon pistetään pisaran läpi kevyesti lansetilla, jolloin allergeenia pääsee pieni määrä dermikseen. Testi tehdään yleensä kyynärvarren volaaripinnan iholle. Tulos arvioidaan 15 minuutin kuluttua pistosta. Positiivisena reaktiona pidetään tarpeeksi suurta (halkaisija >3 mm) nokkospaukamaa. Positiivinen tulos kertoo IgE-herkistymisestä, mutta tämä ei automaattisesti tarkoita allergiaa. Allergia-diagnoosiin vaaditaan herkistymisen lisäksi myös allergiaan sopivat oireet kyseiselle allergeenille altistuttaessa. Testeissä positiivisena kontrollina käytetään histamiiniliuosta, jonka tulee aiheuttaa vähintään 3 mm halkaisijaltaan oleva nokkospaukama. Negatiivisena kontrollina testeissä käytetään allergeeniuutteen perusliuosta, ja tämän täytyy olla kokeen aikana negatiivinen (ei paukamaa), jotta positiivinen tulos on luotettava (16).

Prick-testien tulokseen vaikuttavat useat asiat. Lääkkeistä esimerkiksi antihistamiinit heikentävät ihon reaktiokykyä. Lisäksi suun kautta otettavat yskänlääkkeet ja mielialalääkkeet sekä paikallisesti käytettävät kortikosteroidivoiteet testialueella voivat myös vaikuttaa tulokseen. Auringonotto tai valohoito voi vaikuttaa tuloksiin. Yleisesti suositellaan lopettamaan kyseiset testitulokseen mahdollisesti vaikuttavat lääkkeet ja voimakas UV-säteilyaltistus noin muutamaa päivää tai viikkoa ennen testejä. TAYS:n Allergiakeskuksessa suositellaan antihistamiinien, yskänlääkkeiden ja mielialalääkkeiden lopettamista noin viisi vuorokautta ennen testejä. Paikallisia kortikosteroidivoiteita suositellaan välttämään noin viikon ajan ennen testejä. Auringonottoa ja valohoitoa suositellaan välttämään myös viikon ajan ennen testien tekoa (17).

1.7 Aikaisemmat tutkimukset UV-säteilyn vaikutuksesta prick-testireaktioon

Vocks ym. on tutkinut aikaisemmin UVB-säteilyn vaikutusta prick-testireaktioon. Kyseisessä tutkimuksessa tutkittavat jaettiin kahteen ryhmään. Toiselle ryhmälle annettiin paikallista säteilyä testikohtaan eli käsivarteen ja toiselle koko muun vartalon alueelle paitsi testikohtaan, joka oli suojattu UV-säteilyltä. UVB-altistus annettiin punekynnyksen alittavalla annoksella kolmena peräkkäisenä päivänä. Prick-testit tehtiin ennen valotusta, 24 tuntia ensimmäisen valotuksen jälkeen ja 24 tuntia kaikkien kolmen valotuksen jälkeen käyttäen normaalia laimentamatonta allergeenitestiliuosta ja laimennoksia 1:10 ja 1:100. Tuloksista huomattiin, että UV-altistusta vain käsivarteen saaneessa ryhmässä ihopistokokeen reaktiot olivat pienentyneet, kun käytettiin laimennettuja allergeeniliuoksia. Koko vartalolle paitsi testikateen säteilyä saaneiden ryhmässä ihopistokokeiden tuloksissa ei huomattu merkittävää muutosta (18).

1.8 Tutkimuksen tavoitteet

Tässä tutkimuksessa tavoitteena on selvittää, vaikuttaako UVB-säteily prick-testireaktiota vaimentavasti ja kuinka kauan vaikutus reaktiossa näkyy valotuksen jälkeen. Tällä tutkimuksella pyritään selvittämään, tarvitseeko PSHP:n potilasohjeistuksessa prick-testeihin tulevaa ohjeistaa välttämään aurinkoa ja valohoitoa, ja onko annettavassa ohjeessa riittävä varoaika UV-säteilylle altistumisen suhteen.

2 AINEISTO JA MENETELMÄT

2.1 Aineisto

Tutkimuksen aineisto kerättiin Tampereen Yliopistollisessa sairaalassa keväällä 2017. Tutkittaviksi pyydettiin vapaaehtoisia lääketieteen opiskelijoita sekä vapaaehtoisia Allergiakeskuksen ja

ihotautiklinikan henkilökunnan jäseniä, jotka saavat positiivisen testireaktion yhdestä tai useammasta ihopistokokeen perussarjaan kuuluvista allergeeneista.

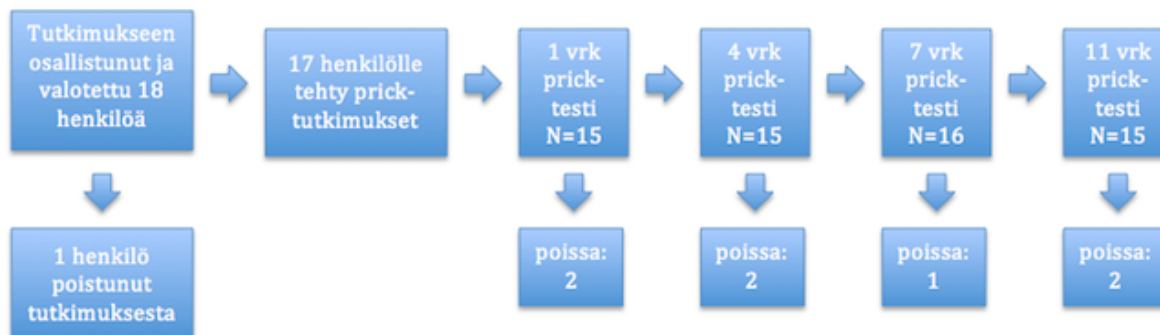
Tutkimukseen osallistui 18 henkilöä. Sukupuolijakaumassa naisia tutkittavissa oli 56 % (10 henkilöä) ja miehiä 44 % (8 henkilöä). Tutkittavien ikäjakauma oli 24-64 vuotta. Tutkittavien ikäkeskiarvo oli 41 vuotta. Testattaviksi allergeeneiksi valikoituivat koivu (7 kappaletta), timotei (7 kappaletta), pujo (1 kappale), kissa (2 kappaletta) ja koira (1 kappale). Poissulkukriteerejä tutkimuksessa olivat raskaus, voimakas UV-säteilylle altistuminen viimeisen kuukauden aikana (valohoito, etelänloma, solarium), dermatografismi eli piirtopaukamointi-ihotyyppi, vaikea ihottuma testialueella, immunosuppressiivinen lääkitys (systeemisteroidit, metotreksaatti, atsatiopriini, siklosporiini) tai muut valolle herkistävät lääkkeet (amiodaroni, doksisykliini, vorikonatsoli) ja Fitzpatrick I ihotyyppi (ei rusketu, palaa aina).

2.2 Menetelmät

Ihopistokokeet tehtiin ensimmäisen kerran vapaaehtoisille tutkittaville ennen valotusta varmistaen positiivinen testitulos. Tutkittavien MED (minimal erythema dose) eli punekynnys määritettiin UVB-säteilyllä selän iholla ennen varsinaista UV-altistusta. Punekynnyksen määrittämisen jälkeen tutkittaville annettiin UVB-valotusta oikeaan kyynärvarteeseen kolmena peräkkäisenä päivänä. Vaikka UVB-altistus annettiin 80% MED annoksina, kuusi henkilöä eli 33 % tutkittavista sai valotussarjan aikana punoitusta iholle, joten heidän valotusannostustaan jouduttiin pienentämään tutkimuksen aikana noin 30 %. Ihopistokokeet tehtiin valotusten jälkeen seuraavasti molempiin kyynärvarsiin: 1 vuorokausi viimeisen valotuksen jälkeen, 4 vuorokautta viimeisen valotuksen jälkeen, 7 vuorokautta viimeisen valotuksen jälkeen ja 11 vuorokautta viimeisen valotuksen jälkeen. Joidenkin tutkimushenkilöiden kohdalla prick-testauspäivät valotuksen jälkeen vaihtelivat yhdellä päivällä. Analyysivaiheessa näitä yhden päivän poikkeamia ei ole analysoitu erikseen, vaan niiden tulokset on yhdistetty lähimpänä olevan aikapisteen tuloksiin. Prick-testaukseen käytettiin histamiiniliuosta (positiivinen kontrolli), keittosuolaliuosta (negatiivinen kontrolli) sekä allergeeni uutetta laimentamattomana sekä 1:10 ja 1:100 laimennoksina. Jokaisen prick-testin tulokset mitattiin ja kirjattiin tutkimustiedostoon.

Tutkimukseen otti aluksi osaa 18 henkilöä. Yksi henkilö keskeytti tutkimuksen heti valotuksen jälkeen. Kuvassa 1. näkyy kuinka henkilömäärä vaihteli testin eri vaiheissa.

Kuva 1. Tutkimuksen henkilöseuranta



Tulosten tilastollisiin analyysihin käytettiin IBM SPSS Statistics for Mac (versio 24.0) -ohjelmaa. Analysointi tehtiin parillisten otosten t-testillä. P-arvon korjaukseen käytettiin bonferroni-korjausta.

3 TULOKSET

Taulukoissa 1 ja 2 on esitetty tutkimuksen aikana mitatut prick-testireaktioiden koot millimetreinä ja reaktiokoon keskihajonnat. Tulokset esitetään eri aikapisteiden (ennen valotusta, 1 vrk valotuksen jälkeen, 4 vrk valotuksen jälkeen, 7 vrk valotuksen jälkeen ja 11 vrk valotuksen jälkeen) ja käytetyn testiliuoksen (laimentamaton allergeeni, 1:10 laimennos allergeeniuutteesta, 1:100 laimennos allergeeniuutteesta, histamiiniliuos) perusteella. Taulukko 1. kertoo tuloksista oikeassa eli valotetussa kädessä. Taulukossa 2. on esitetty vasemman eli valottamattoman käden tulokset. Taulukkojen jälkeen on yksityiskohtaisemmin kerrottu liuoskohtaisesti reaktioiden muutoksista eri aikapisteissä.

Taulukko 1. Prick-reaktion koko (millimetreinä) eri allergeenilaimennoksille ja histamiinille ennen ja jälkeen valotuksen oikeassa kädessä. (KA=keskiarvo, KH=keskihajonta)

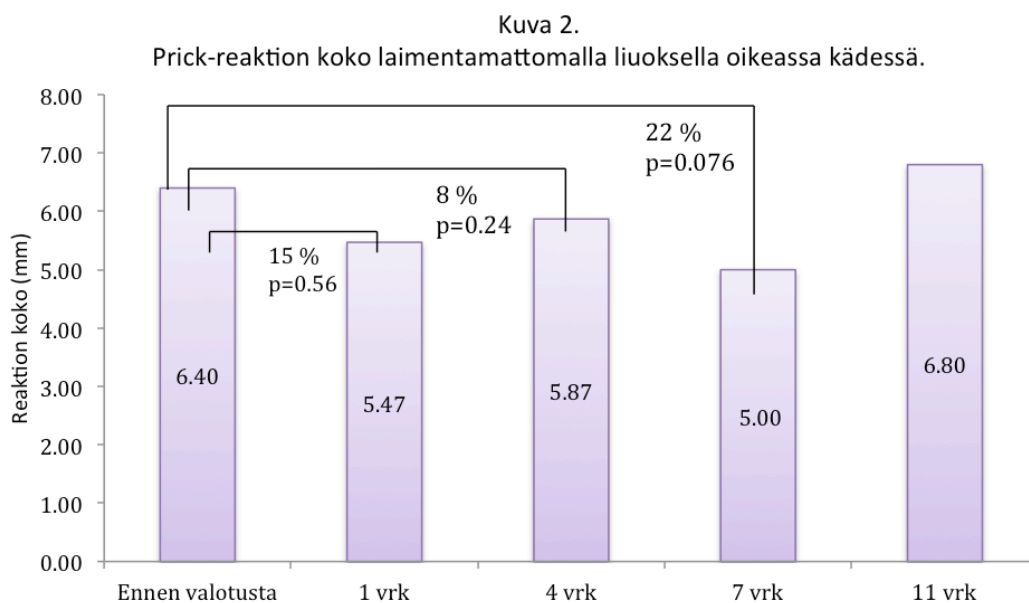
		Aine			
		laimentamaton	1:10	1:100	histamiini
ennen	KA	6.40			5.63
	KH	2.80			1.21
1 vrk	KA	5.47	3.27	2.33	5.13
	KH	2.50	2.22	1.99	0.99
4 vrk	KA	5.87	3.93	3.33	5.87
	KH	2.61	2.63	2.55	1.64
7 vrk	KA	5.00	3.75	2.44	5.25
	KH	1.71	2.46	2.31	1.07
11 vrk	KA	6.80	5.47	3.00	6.00
	KH	3.76	4.09	2.33	0.93

Taulukko 2. Prick-reaktion koko (millimetreinä) eri allergeenilaimennoksille ja histamiinille ennen ja jälkeen valotuksen vasemmassa kädessä. (KA=keskiarvo, KH=keskihajonta)

		Aine			
		laimentamaton	1:10	1:100	histamiini
ennen	KA	6.40			5.63
	KH	2.80			1.21
1 vrk	KA	6.40	4.93	2.80	6.20
	KH	3.31	4.37	2.43	1.27
4 vrk	KA	6.13	4.73	3.40	6.07
	KH	3.09	3.58	2.85	0.88
7 vrk	KA	6.31	4.19	2.56	6.38
	KH	2.33	2.74	2.37	1.46
11 vrk	KA	7.07	5.53	3.00	5.93
	KH	4.35	3.85	2.17	0.88

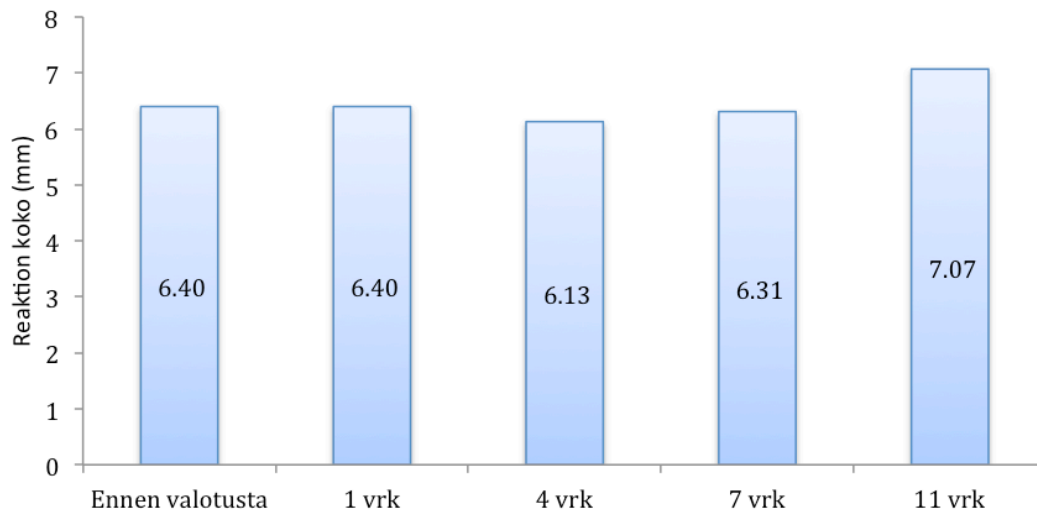
3.1 Laimentamaton liuos

Laimentamattomalla liuksella testaten oikeassa, eli valotetussa, kyynärvarressa prick-testireaktiot olivat pienentyneet ajankohtien 1 vrk, 4 vrk ja 7 vrk kohdalla verrattuna valotusta ennen mitattuihin reaktioihin, mutta pieneneminen ei ollut tilastollisesti merkittävää. 1 vrk:n kohdalla oikean käsivarren reaktio oli noin 15 % pienempi kuin ennen valotusta ($p=0.14$, korjattuna $p=0.56$). 4 vrk:n kohdalla pienenemistä oli 8 % ($p=0.06$, korjattuna $p=0.24$). 7 vrk:n kohdalla pieneneminen oli suurinta, reaktio oli keskimäärin 22 % pienempi kuin ennen valotusta ($p=0.019$, korjattuna $p=0.076$). 11 vrk:n kohdalla valotuksen jälkeen prick-reaktiossa tapahtui keskimäärin jo suurenemista 6 % ennen valotusta mitattuun arvoon. Kuvassa 2. havainnollistettu oikeassa kädessä tapahtuvia reaktioiden muutoksia laimentamattomalla liuksella testaten eri aikapisteissä.



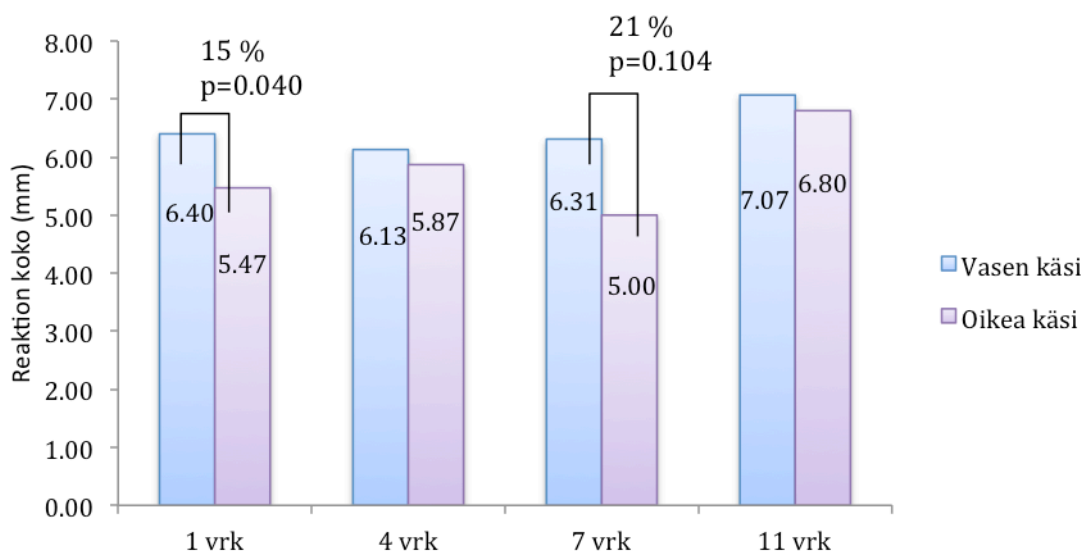
Laimentamattomalla liuksella testaten vasemmassa, ei-valotetussa, kyynärvarressa prick-reaktioiden pieneneminen oli vähäisempää kuin valotetussa eli oikeassa kyynärvarressa, kun verrattiin tuloksia ennen valotusta saatuihin arvoihin. 1 vrk:n kohdalla reaktio oli keskimäärin sama kuin ennen valotusta. 4 vrk:n kohdalla pienenemistä tapahtui keskimäärin 4 % ($p=0.301$, korjattuna $p=1.20$). 7 vrk:n kohdalla pieneneminen oli jo vähentynyt keskimäärin 1 %:iin ($p=0.744$, korjattuna $p=2.98$). 11 vrk:n kohdalla reaktioissa oli jo tapahtunut suurenemista keskimäärin 10 %. Kuvassa 3. havainnollistettu vasemman käden reaktioita.

Kuva 3. Prick-reaktion
koko laimentamattomalla liuoksella vasemmassa kädessä.



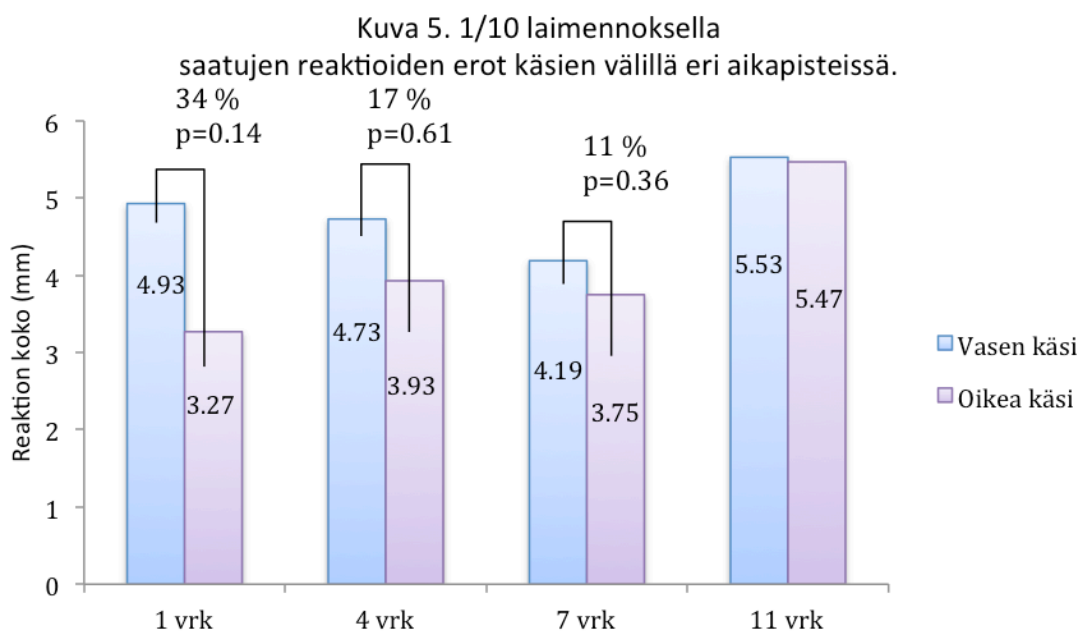
Reaktioiden koossa ilmeni merkittävä ero, kun vertailtiin käsien välillä saatuja reaktioita laimentamattomalla liuoksella samassa aikapisteessä. Kaikissa aikapisteissä oikeassa, eli valotetussa kädessä, oli pienempi reaktio. 1 vrk:n kohdalla oikeassa kädessä saatiin keskimäärin 15 % pienempi reaktio ($p=0.010$ ja korjattuna $p=0.040$) kuin vasemmassa kynnärvarressa, ja tämä osoittautui tilastollisesti merkittäväksi eroiksi. 4 vrk:n kohdalla oikeassa oli 4 % pienempi reaktio ($p=0.546$, korjattu $p=2.18$). 7 vrk:n kohdalla oikeassa kädessä oli keskimäärin 21 % pienempi reaktio kuin vasemmassa ($p=0.026$, korjattuna $p=0.104$). 11 vrk:n kohdalla molempien käsien reaktiot olivat jo suurentuneet ennen valotuksia saatuihin reaktioihin nähden, mutta oikeassa kädessä reaktio oli silti keskimäärin 4 % pienempi kuin vasemmassa kädessä ($p=0.744$, korjattu $p=2.98$). Käsien väliset reaktioiden erot on esitetty kuvassa 4.

Kuva 4.
Erot reaktion koossa käsien välillä laimentamattomalla liuoksella.



3.2 Laimennetut liuokset

1:10 laimennoksella tehtiin vertailu eri aikapisteissä käsien välillä. Oikeassa, eli valotetussa kädessä, saatiin pienempi reaktio jokaisessa aikapisteessä kuin vasemmassa, eli valottamattomassa, kädessä. 1 vrk:n kohdalla oikeassa kädessä saatiin keskimäärin 34 % pienempi reaktio kuin vasemmassa kädessä ($p=0.035$, korjattuna $p=0.14$). 4 vrk:n kohdalla oikeassa kädessä oli keskimäärin 17 % pienempi reaktio kuin vasemmassa kädessä ($p=0.152$, korjattu $p=0.61$). 7 vrk:n kohdalla reaktioilla oli eroa keskimäärin 11 % ($p=0.089$, korjattu $p=0.36$). 11 vrk:n kohdalla reaktioissa oli enää 1 % ero. Tulokset jäivät kuitenkin laimennetun liuoksen osalta tilastollisesti merkitsemättömiksi. 1:10 laimennoksella tehdyt mittaukset käsien välillä on havainnollistettu kuvassa 5.



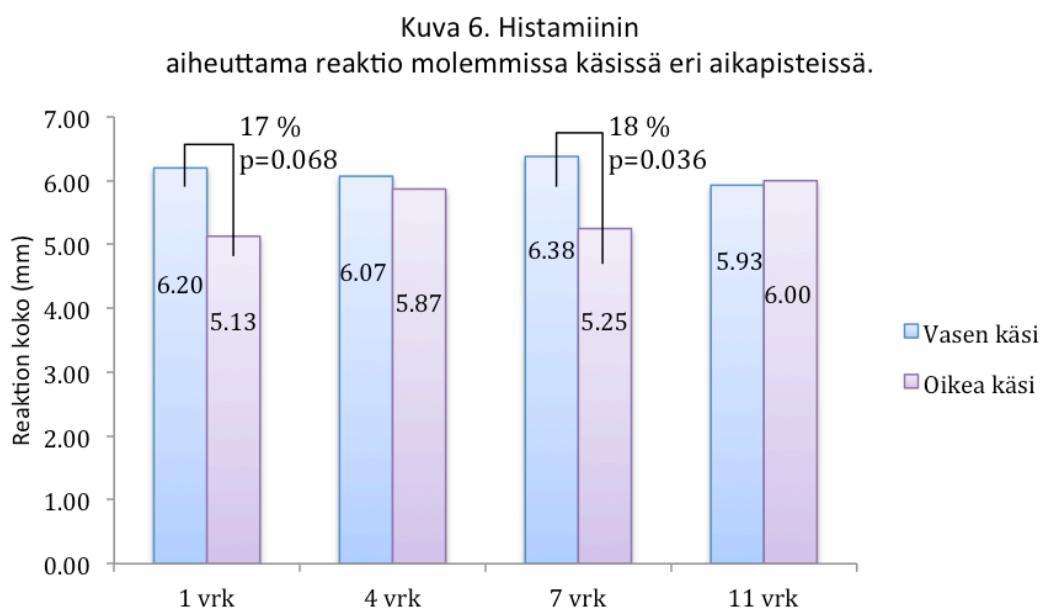
1/100 laimennetulla liuoksella tehtiin vertailu käsien reaktioiden välillä eri aikapisteissä valotuksen jälkeen. Tälläkin laimennoksella saatiin oikeassa kädessä pienemmät reaktiot 1 vrk:n, 4 vrk:n ja 7 vrk:n kohdalla. Suurin ero käsien välillä oli 1 vrk:n kohdalla, jolloin oikeassa kädessä oli keskimäärin 17 % pienempi reaktio kuin vasemmassa kädessä ($p=0.089$, korjattu 0.36), mutta tulos ei ollut tilastollisesti merkittävä.

3.3 Histamiiniliuos

Histamiiniliuoksella testaten oikeassa kädessä ei tapahtunut merkittävää pienenemistä prick-reaktiossa verrattuna ennen valotusta saatuihin arvoihin. Suurin pieneneminen tapahtui 1 vrk:n kohdalla, jolloin reaktio oli keskimäärin 9 % pienempi kuin ennen valotusta ($p=0.187$, korjattu 0.748).

Vasemmassa kädessä ei myöskään tapahtunut merkittävää pienenemistä reaktion kokoon valotusten jälkeen. Vasemmassa kädessä histamiinilla testatut reaktiot olivat järjestäen isommat kaikissa aikapisteissä valotuksen jälkeen, kuin mitä ne olivat olleet ennen valotusta.

Histamiiniliuoksella testattuna käsien välillä oli kuitenkin eroa niin, että oikeassa eli valotetussa kädessä reaktiot olivat pienemmät kuin vasemmassa eli valottamattomassa kädessä 1 vrk:n, 4 vrk:n ja 7 vrk:n kohdalla. Suurinta pienenemisen oli 1 vrk:n ja 7 vrk:n kohdalla. 1 vrk:n kohdalla oikeassa kädessä oli keskimäärin 17 % pienempi reaktio kuin vasemmassa kädessä ($p=0.017$, korjattu $p=0.068$). 7 vrk:n kohdalla reaktio oli keskimäärin 18 % pienempi oikeassa kädessä kuin vasemmassa ($p=0.009$, korjattu $p=0.036$), joka osoittautui myös tilastollisesti merkittäväksi. Kuvassa 6. esitetty histamiiniliuoksen aiheuttamat reaktiot ja niiden erot käsien välillä.



4 POHDINTA

UV-säteilyn vaikutusta prick-testireaktioon on tutkittu varsin vähän. TAYS:n Allergiakeskuksen ohjeistus UV-altistumisen välttämisestä ennen prick-testiä perustuu Vocks ym. kirjoittamaan artikkeliin, jossa on saatu viitettä UVB-säteilyn prick-testireaktiota heikentävästä vaikutuksesta (18). Tästä syystä nyt käsillä olevassa tutkimuksessa valittiin altisteeksi nimenomaan UVB-säteily. Tutkimus tehtiin ns. kapeaspektri-UVB-säteilyllä (n. 311 nm), jolla on UVB-spektrialueella voimakkain immunosuppressiivinen vaikutus erilaisia tulehduksellisia ihosairauksia hoidettaessa. Tutkimuksessa oli tarkoitus selvittää vaikuttaako UVB-sädealtistus prick-testireaktiota vaimentavasti ja kuinka kauan mahdollinen vaikutus näkyy valotuksen jälkeen ihon reaktiossa. Tällä tutkimuksella pyrittiin tarkistamaan, onko PSHP:n ohjeistus viikon varoajasta ennen prick-testejä riittävä.

Tässä tutkimuksessa saatiin viitteitä, että UVB-säteilyllä olisi paikallisesti vaikutusta prick-testireaktion pienentymiseen. Reaktiot pienenivät UV-säteilyä saaneessa kädessä käytettäessä laimentamatonta allergeeniliuosta, histamiiniliuosta sekä 1:10-laimennettua liuosta, joskaan pieneminen ei ollut tilastollisesti merkittävää. Vasemmassa, eli valottamattomassa kädessä, vastaavaa pienentymistä reaktioissa ei tapahtunut, joten tämä tutkimus viittaisi siihen, että UVB-altistumisella saattaa olla paikallista immunosuppressiivista vaikutusta ja täten prick-testireaktiot kyseisellä alueella vaimeampia.

Reaktioiden pieneminen oikeassa kädessä oli kaikilla liuksilla testaten voimakkainta, mutta ei tilastollisesti merkittävää, yhden ja seitsemän vuorokauden kohdalla valotuksen jälkeen. Löydös on siis ajan suhteen epäjohdonmukainen, joten mahdollisen immunosuppression kesto on vaikea arvioida tämän löydöksen valossa. Kaikilla liuksilla testaten tulokset näyttivät kuitenkin siltä, että 11. vuorokauden kohdalla reaktion pieneminen oli väistynyt. Reaktio oli tässä vaiheessa jo palautunut ennalleen tai voimakkaammaksi kuin ennen valotusta.

Vasemman, eli valottamattoman käden, reaktioissa ei saatu johdonmukaisesti pienentyvän reaktion tuloksia valotuksen seurauksena, vaan jopa suurempia tuloksia kuin ennen valotusta.

Muutos oli tilastollisesti merkityksetön. Näin ollen UVB-säteilyllä ei todettu olevan systeemistä vaikutusta prick-testireaktioon tässä tutkimuksessa.

Kun verrattiin oikean ja vasemman käden prick-testituloksia keskenään, havaittiin valotetussa oikeassa kädessä vasempaan nähden pienemmät testireaktiot sekä allergeeniliuoksille että histamiinille 1 vrk:n, 4 vrk:n ja 7 vrk:n aikapisteissä. Näistä tilastollisesti merkittäviä olivat laimentamattomalla allergeeniliuoksella nähty ero 1 vrk:n aikapisteessä, sekä histamiiniliuoksella nähty ero 7 vrk:n aikapisteessä. Koska ilmiö näkyi sekä allergeeni- että histamiiniliuoksella, saattaa UVB-säteily vaikuttaa vaimentavasti histamiinin kautta välittyvään paukamareaktioon, eikä niinkään allergeenin aiheuttamaan histamiinin vapautumiseen.

Tässä tutkimuksessa tulokset jäivät valtaosin tilastollisesti merkitsemättömiksi, mutta ne antoivat viitettä, että UVB-säteily saattaa vaimentaa histamiinin välittämää paukamareaktiota 1-7 vrk:n ajan. Säteilyn vaikutus reaktioon oli kuitenkin ajan suhteen jossain määrin epäjohdonmukaista.

Ennen tutkimuksen käynnistämistä oli arvioitu, että 20 tutkimushenkilön aineisto olisi tilastollisesti riittävä UVB-säteilyn vaikutuksen osoittamiseen. Tavoiteltuun 20 tutkimushenkilön aineistoon ei aivan päästy (n=18) ja yhden tutkimushenkilön poisjäänti valotusvaiheen jälkeen (tutkimuksen loppuun saakka olleiden määrä n=17) vähensi edelleen tutkimuksen tilastollista voimaa. Lisäksi on huomioitava, että ihon punoituseraktioiden vuoksi UVB-sädeannokseen tehdyt muutokset tutkimuksen aikana, sekä prick-testauspäivien pienet vaihtelut joidenkin tutkimushenkilöiden kohdalla aiheuttavat tuloksiin epätarkkuutta.

Jatkossa UV-säteilyn vaikutusta ihon prick-testireaktioon kannattaa tutkia suuremmalla aineistolla, sillä jo tässä pienessä aineistossa tulokset olivat viitteellisiä siihen suuntaan, että UVB-säteilyllä voisi olla asiassa merkittävä vaikutus. Nyt saatujen viitteellisten tulosten perusteella nykyinen potilasohjaus auringonvalon ja valohoidon välttämisestä 7 vrk ennen prick-testausta saattaa olla perusteltua.

5 LÄHTEET

- (1) Hannuksela M, Peltonen S, Reunala T & Suhonen R (toim.) (2011) Ihotaudit. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.
- (2) Säteilyturvakeskus (www.stuk.fi) (Luettu 14.8.18)
- (3) World Health Organisation (who.int) (Luettu 14.8.18)
- (4) Ilmatieteen laitos (ilmatieteenlaitos.fi) (Luettu 18.10.18)
- (5) Holick MF. Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine* 2007; 357: 266-281
- (6) Syöpäjärjestöt (ilmansyopaa.fi) (Luettu 18.10.18)
- (7) Fisher MS & Kripke ML. Systemic alteration in mice by ultraviolet light irradiation and its relationship to ultraviolet carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977; 74: 1688–1692.
- (8) Gibbs NK & Norval M. Photoimmunosuppression: a brief overview. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2013; 29: 57–64.
- (9) Norval M. The mechanisms and consequences of ultraviolet-induced immunosuppression in the skin and eye. *Eye & Contact Lens* 2011; 37: 176-184.
- (10) Schwarz T & Schwarz A. Molecular mechanisms of ultraviolet radiation-induced immunosuppression. *European Journal of Cell Biology* 2011; 90: 560–564.
- (11) Damian DL, Matthews YJ, Phan TA & Halliday GM. An action spectrum for ultraviolet radiation-induced immunosuppression in humans. *British Journal of Dermatology* 2011; 164: 657-659.
- (12) Kelly DA, Young AR, McGregor JM, Seed PT, Potten CS & Walker SL. Sensitivity to sunburn is associated with susceptibility to ultraviolet radiation-induced suppression of cutaneous cell-mediated immunity. *Journal of Experimental Medicine* 2000; 191(3): 561-566.
- (13) Norval M & Halliday GM. The Consequences of UV-Induced Immunosuppression for Human Health. *Photochemistry and Photobiology* 2011; 87: 965–977
- (14) Psoriaasi (iho ja nivelet). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Ihotautilääkäriyhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2017 (luettu 14.11.2018).
- (15) Hedman K, Heikkinen T, Huovinen P, Järvinen A, Meri S & Vaara M. (2011) *Immunologia*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.
- (16) Terveysportti. Ihotautilien diagnostiset kokeet. Duodecim, artikkelin tunnus ykt00315 (013.005) luettu 18.10.2018
- (17) Potilasohjeet, Ohjeita ihopistokokeeseen tulevalle (www.pshp.fi) Luettu 20.10.2018
- (18) Vocks E, Ständer K, Rakoski J & Ring J. Suppression of immediate-type hypersensitivity elicitation in the skin prick test by ultraviolet B irradiation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1999; 15: 236–240.